

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

442

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy, Jean, Antoine LAVAL

Né le 29 Juillet 1934, à FES (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE CRITIQUE DE DEUX CAS
DE PERFORATION GASTRIQUE
SOUS TRAITEMENT PAR LE :
CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN)

Président : Monsieur LORTAT-JACOB (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI^e
1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Guy, Jean, Antoine L A V A L

Né le 29 Juillet 1934 à FES - (Maroc)

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

E T U D E C R I T I Q U E D E D E U X

CAS DE PERFORATION GASTRIQUE

S O U S T R A I T E M E N T P A R L E :

CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN)

-:-

Président : Monsieur LORTAT-JACOB
(Professeur)

-:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1963.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHT (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR CORDIER (G)
2e ASSESSEUR CASTAIGNE

I - PROFESSEURS

I^o- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactér. et vir.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAT (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
urgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin)	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Lariboisière)	SEZE (S.de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS
	pr.s. ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G) BARBIER (P)
Bactériologie	{ CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	{ BAULIEU (Et)m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	} PLAS -(F)
Carcinologie	{ BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	{ LEDOUX-LEBARD (G) BESSIS (M)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	{ COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	{ BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	{ BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R) DUPONT (V)

Médecine légale	(FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
	(GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Obstétrique	(BREGGAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
	(JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Orthopédie	(DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Oto-rhino-laryngologie	(GOLVAN (Y) LAPIERRE (J) BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) GAUDART-d'ALLAINES (Cl.de) GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	

	MM.
Pathologie chirurgicale.....	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) (THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J) BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G) (AUSSANNAIRE (M)
Pathologie expérimentale.....	BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK (J) ROYER (P) TOURNEUR (R) (WOLFROMM (R)
Pathologie médicale	(LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) (MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J)
	(GIL RD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
	(pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F.)m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELLETIER (P)
	(ROUCAYROL (J.Cl)
	(TUBIANA (M)m.conf.
	(KREIS (B)
Pneumo-phtisiologie	(MEYER (A)
	(RENAULT (P)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT(Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM.
	DEBEYRE (J)

MM.

Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)
	{ AMELINE (A)pr.s.ch.
	{ VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M)
	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P)
	{ OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP(P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	{ M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	{
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère

A mon Père

A ma Femme

A mes Enfants

A tous les Miens

A Ceux qui me sont chers

A Monsieur le Professeur J.L. LORTAT-JACOB

Professeur de clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien des Hôpitaux,
Membre de l'Académie de Chirurgie
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse,

En témoignage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Cl. ROMIEU

Professeur de Clinique Chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Montpellier

Qui a bien voulu nous confier ce
travail et nous guider dans sa
réalisation

A Monsieur Jean DOSSA,

Interne des Hôpitaux de Montpellier

ETUDE CRITIQUE DE DEUX
CAS DE PERFORATION GASTRIQUE
SOUS TRAITEMENT PAR LE :
CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN)

-:-

INTRODUCTION

-:-

De nombreux médicaments sont susceptibles par des mécanismes divers d'engendrer des modifications locales tissulaires au niveau du tractus digestif et en particulier au niveau de l'estomac. Ces ulcères médicamenteux sont actuellement bien connus et leur évolution vers la perforation parfaitement étudiée. A la liste, déjà longue de ces drogues, pouvons-nous ajouter le CYCLOPHOSPHAMIDE ?

C'est la question que nous posons dans ce travail et que nous tenterons de résoudre grâce à l'expérience du Centre Anti-Cancéreux de MONTPELLIER (Pr. P. LAMARQUE) où nous avons observé deux cas de perforation gastrique sous traitement par le CYCLOPHOSPHAMIDE. Ces deux observations n'ont pas comme nous le verrons la même portée théorique puisque dans un cas il s'agit d'une perforation gastrique sur estomac antérieurement sain et dans l'autre cas l'examen histopathologique de la paroi gastrique nous a montré la présence de cellules tumorales. Le problème se posera sous deux aspects principaux :

- I - la perforation d'estomac sain
- II - la perforation d'estomac tumoral.

Pour résoudre les différentes questions qu'offrent ces observations, nous adopterons le plan suivant :

- Rappel sur la nature et le mode d'action du CYCLOPHOSPHAMIDE.
- Résumé des observations cliniques.

Nous verrons alors quels sont les problèmes que posent ces observations et nous en réaliserons une étude critique.

Nous tenons au début de ce travail à exprimer toute notre gratitude à Monsieur le Professeur Cl. ROMIEU qui a bien voulu nous confier ces deux observations inédites.

RAPPEL SUR LE CYCLOPHOSPHAMIDE

-:-

Le CYCLOPHOSPHAMIDE appartient à la série du SULFURE d'ETHYLE DICHLORE ou gaz moutarde ou Ypérite. C'est en 1929 que BERENBLUM observa l'effet inhibiteur de cette substance sur la croissance des tumeurs. L'Ypérite est le chef de file de toute une série de produits dont dérive le CYCLOPHOSPHAMIDE. Parmi les produits antérieurement utilisés nous pouvons citer : le CHLORHYDRATE de METHYL-bis (B CHLORETHYL) AMINE spécialisé en France sous le nom de Caryolysine ; le CHLORHYDRATE de METHYL bis (B CHLORETHYL) AMINE N OXYDE, non spécialisé en France, mais spécialisé à l'étranger sous le nom de Mitomène ; le TRICHLORETHYLAMINE spécialisé en France sous le nom de R.A.2.

Tous ces produits sont doués d'un pouvoir cytostatique intense mais se sont révélés toxiques , limitant ainsi leur emploi. L'activité thérapeutique des moutardes azotées est liée à la libération du chlore à partir des chaînes chloréthylamines. La fixation des cations se fait de façon élective sur les nucléoprotéines à forte activité mitotique sans toutefois avoir une action élective sur les cellules néoplasiques. C'est ainsi que la moelle osseuse est particulièrement exposée au danger toxique de même, comme le signale DELMON, toute la muqueuse du tractus digestif, ce qui nous intéresse

tout particulièrement dans ce travail.

ARNOLD & BOURSEAUX, s'inspirant des principes de DRUCKREY, ont synthétisé un nouveau corps de la même série que les moutardes azotées sous une forme de transport inactive, mais sous une forme localement active. Il s'agit d'un ester phosphamidé cyclique de moutarde azotée (Cyclophosphamide ou Endoxan) qui libère le chlore sous l'action des phosphamidoestérases tumorales ; ce produit garde ainsi un pouvoir thérapeutique maximum sur les tissus néoplasiques sans en avoir pour autant le retentissement général toxique.

Il n'est pas dans notre intention de reprendre ici toutes les statistiques connues à ce jour sur l'action de l'Endoxan, nous nous reporterons simplement à l'expérience du C.A.C. de Montpellier où 41 malades ont été traités et régulièrement suivis. Ces malades se décomposent de la façon suivante :

- 28 épithéliomas
- 9 sarcomes
- 4 maladies de système.

L'Endoxan chez ces malades a été administré à la dose de 100 mg intra-veineux par jour pendant 4 jours, et, en l'absence d'incidents les doses quotidiennes ont été portées à 200 mg, la dose totale oscillant entre 4 et 6 g.

Parmi les incidents et accidents il faut signaler :

I - La formule leucocytaire : dans 45 p. cent des cas il fut observé une leucopénie

franche ; dans 55 p.cent des cas aucune modification de la formule leucocytaire ne fut retenue.

II - Incidents cliniques : ils sont mineurs et ont été rencontrés dans 60 p.cent des cas : céphalées ; insomnies ; nausées ; vomissements.

III - La chute des cheveux est rencontrée dans 20 p.cent des cas, elle intéresse uniquement les femmes, la repousse est la règle.

IV - Les accidents digestifs : outre les nausées que nous avons précédemment signalées, nous avons observé deux cas de perforation gastrique sous traitement par l'Endoxan.

C'est à ces deux observations que nous voulons consacrer ce travail ; il nous a paru utile avant d'en donner le résumé de les replacer au sein de l'expérience du C.A.C. de Montpellier en matière de traitement par le CYCLOPHOSPHAMIDE.

RESUME DES OBSERVATIONS

-:-

OBSERVATION n°1 - Malade âgé de 68 ans

L'histoire clinique de ce malade a commencé en septembre 1960 époque à laquelle le malade a vu se constituer assez rapidement de volumineuses adénopathies cervicales, axillaires et inguinales à localisation bilatérale. La biopsie pratiquée montre un réticulo-sarcome. Ce malade reçoit alors un traitement par Endoxan à la dose totale de trois grammes. Par ailleurs une physiothérapie sous forme de cobalt est instaurée sur des adénopathies médiastinales qui engendraient un syndrome de compression respiratoire majeur.

Le 10 décembre 1960 la physiothérapie est terminée, l'état respiratoire est très amélioré.

Le 17 janvier 1961, reprise de la dyspnée, il existe un blocage complet de la base du cou. Le malade est alors hospitalisé au Centre Anti Cancéreux.

Dans les antécédents de ce malade on ne retrouve pas le moindre passé digestif, il n'a reçu aucun traitement cortisonique.

A l'entrée dans le service, l'état respi-

ratoire est dominé par une dyspnée très importante ; le développement des adénopathies est énorme et intéresse tous les territoires ganglionnaires. Un cliché radiologique est demandé pour faire le bilan des adénopathies médiastinales ; on a la surprise d'y découvrir un pneumopéritoine.

L'interrogatoire attentif du malade est incapable de retrouver le moindre épisode douloureux récent, il n'a pas reçu de traitement cortisonique ni d'aspirine.

L'examen abdominal montre un ventre distendu (sujet obèse) et météorisé dans son ensemble. Il n'existe aucune contracture ni défense abdominale, la matité hépatique est conservée, les gîtes herniaires sont libres. Le toucher rectal est indolore, il n'y a pas d'arrêt du transit, tout au plus note-t-on une discrète douleur à la palpation de la fosse iliaque droite. Il n'y a pas de signes généraux, malade apyrétique sans la moindre accélération du pouls, pas de vomissements. La formule sanguine donne 4.600 globules blancs sans anomalies de la formule leucocytaire.

Devant ce tableau clinique et surtout radiologique on pratique une laparotomie à cheval sur l'ombilic.

La grande cavité péritonéale est le siège d'un épanchement bouillon sale d'odeur légèrement aigrelette et coulant le long de la gouttière pariéto-colique droite. L'exploration de l'étage sus-mésocolique montre une perforation de la face antérieure de l'estomac à l'emporte pièce, de 1 cm sur

0,5 cm à égale distance de la grande et de la petite courbure. La palpation ne révèle pas de lésion de la paroi gastrique. On pratique la suture de la perforation avec épiplooplastie. Toilette péritonéale. La paroi est fermée en un plan sur drainage par contre incision droite.

Les suites opératoires sont favorables sur le plan péritonéal et digestif puisque le malade émet une selle et des gaz au 4e jour post opératoire. Sur le plan général les suites sont troublées par un état de délire avec agitation. Par ailleurs la dyspnée s'accroît, une trachéotomie ne semble pas devoir l'améliorer en raison des masses ganglionnaires médiastinales.

L'exitus se produit au 7e jour.

Le contrôle nécropsique ne montre aucun épanchement péritonéal, la suture de la perforation est correcte et ne laisse passer ni gaz ni liquide gastrique.

L'examen macroscopique de l'estomac ne montre aucune lésion d'ordre tumoral.

L'examen histologique de la perforation apporte les renseignements suivants : le prélèvement est constitué par un fragment de paroi gastrique dont la muqueuse est en un point complètement nécrosée. En bordure de la zone de nécrose existe un riche infiltrat inflammatoire, mais on ne voit pas de lésion néoplasique. Le même tissu de nécrose inflammatoire se retrouve en un point de la sous-séreuse.

OBSERVATION n°2 - Malade âgé de 56 ans.

Est adressé au Centre Anticancéreux pour un petit bourgeon muriforme de la grosseur d'une fraise sur la face postérieure de l'aryténoïde droit. La maladie avait débuté en janvier 1960. Un prélèvement biopsique montre qu'il s'agit d'un épithélioma pavimenteux partiellement indifférencié.

Dans les antécédents de ce malade on retrouve une tuberculose pulmonaire traitée par thoracoplastie et cures sanatoriales ; il n'y a aucun passé digestif.

Pour la tumeur du larynx le malade reçoit une dose de 7.000 r, tumeur sous forme de télécobalt en trois champs. Sous l'action du traitement la filière laryngée se dégage progressivement et le malade est autorisé à sortir au bout de 1 mois $\frac{1}{2}$ de traitement.

Il revient dans le Service en janvier 1961 : l'état général reste bon, mais il présente un tirage assez important qui nécessite après Solumédrol intra-veineux une trachéotomie. Rapidement l'état général s'altère, des métastases apparaissent sous cutanées, et sur la voûte crânienne.

Le 31 janvier 1961 le malade est au traitement par l'Endoxan à la dose de 100 mg par jour pendant 4 jours, puis 200 mg par jour pendant 13 jours. Il reçoit ainsi une dose totale de 3 g. La surveillance de la formule sanguine donne les résultats suivants :

- Avant traitement :
 - globules rouges : 5.200.000
 - globules blancs : 11.200
 - neutrophiles : 72
 - éosinophiles : 2
 - lymphocytes : 22
 - monocytes : 4
- Au 6e jour de traitement :
 - globules rouges : 4.700.000
 - globules blancs : 6.400
- Au 15e jour de traitement :
 - globules rouges : 4.500.000
 - globules blancs : 4.800

Malgré le traitement l'état général s'alère rapidement, le malade souffre d'algies diffuses et mal systématisées. Le 24 février, jour de l'arrêt du traitement par l'Endoxan (Dose totale de trois grammes) le malade est examiné de façon systématique, tout au plus souffre-t-il un peu plus que de coutume. On découvre un abdomen péritonéal avec rétraction du ventre en bateau, contracture prédominant dans la région sous-hépatique droite, disparition de la matité hépatique, le toucher rectal est indolore. A ces signes francs ne correspondent aucun signes généraux ni fonctionnels : en particulier pas de modification du pouls ni de la température, pas de vomissements.

Un abdomen sans préparation en position debout confirme le pneupéritoine. La formule sanguine donne les chiffres suivants :
globules rouges : 4.700.000
globules blancs : 3.800
dont 62 neutrophiles, 4 éosinophiles,
30 lymphocytes, 4 monocytes, donc absence

de leucocytes.

L'intervention est pratiquée d'urgence et confirme la perforation digestive gastrique qui siège sur le versant gastrique du pylore de 5 mm sur 4 mm à l'emporte pièce, légèrement indurée, il n'y a pas de tendance au cloisonnement, le foie est métastatique. On pratique la suture de la perforation suivie d'une épiplooplastie. Fermeture de la paroi en un plan sur drainage par contre incision du flanc droit.

Les suites opératoires immédiates s'avèrent satisfaisantes. Gaz et selles au 4e jour. La formule sanguine pratiquée au 2e jour post-opératoire donne 7.200 globules blancs. Ablation du drainage au 4e jour.

Au 7e jour s'installe un état de collapsus qui devient irréversible au 9e jour. Durant toute l'évolution l'abdomen est resté souple. Il n'a pas été pratiqué de contrôle nécropsique mais une biopsie per opératoire de la perforation qui montre un assez volumineux fragment oedématié montrant par place des zones de nécrose fibrinoïde. Tous les fibroblastes présents sur la préparation sont fortement tuméfiés, certains d'entre eux présentent des caractères morphologiques d'allure tumorale. L'aspect est très proche de celui des tissus conjonctifs remaniés.

COMMENTAIRES DES OBSERVATIONS

-:-

- Les aspects cliniques

Nous pouvons affirmer que les deux observations ont été, quant à leur traduction clinique, trompeuses. En effet dans l'observation n°1 il n'y a aucun signes généraux, pas de signes fonctionnels, pas de signes d'examen. Il s'agit d'une découverte fortuite d'un pneumopéritoine sur un cliché radiologique destiné à visualiser des adénopathies médiastinales.

Dans l'observation n°2, si les signes d'examen étaient en faveur d'une atteinte péritonéale certaine, il n'y avait par contre aucun signes généraux ni fonctionnels.

On peut donc affirmer sans crainte de grave erreur que les tableaux cliniques rencontrés correspondent à des atteintes péritonéales à forme asthénique.

Les raisons d'un tel tableau clinique

- L'état de dénutrition, de misère physiologique de ces malades arrivés au terme de leur évolution cancéreuse, suffit pour une part tout au moins à expliquer ces tableaux camouflés et peu expressifs, réalisant des

aspects cliniques pouvant évoquer les péritonites asthéniques des grands tarés.

Le rôle des thérapeutiques adjuvantes
(Observation n°2 Rôle des Corticoïdes)

Nous n'envisagerons dans ce chapitre que l'action des corticoïdes comme modificateur du tableau clinique.

Il est bien certain que si nous n'avions pas observé le cas du premier malade toute notre attention se porterait vers les corticoïdes. Il est possible que le Solumédrol administré à notre deuxième malade à titre anti-inflammatoire ait pu camoufler les signes généraux, mais non les signes fonctionnels. Du reste comme nous le verrons la perforation ne présente aucun critère de perforation cortisonique.

En résumé, ni l'état de cachexie cancéreuse, ni le rôle éventuel des corticoïdes ne nous paraissent suffisant à expliquer l'aspect clinique des perforations.

Quel rôle faut-il attribuer au cyclophosphamide sur le plan clinique ?

Le tableau clinique rencontré nous paraît pouvoir recevoir une explication satisfaisante par l'intermédiaire des modifications hématologiques qu'engendrent les cariolytiques. Ces modifications hématologiques sont trop connues pour que nous y insistions ici. Dans l'observation n°1 le taux de globules blancs 48 h avant l'intervention était à 2.000 et à 3.500 dans l'observation n°2. Dans les deux

cas nous n'avons constaté aucune leucocytose ni polynucléose sur la formule leucocytaire. On ne peut manquer de faire le rapprochement avec les agranulocytoses d'autres origines ou les malades sont incapables de faire des pyocytes donc du pus. N'en serait-il pas de même dans les perforations sous cyclophosphamide ? Les malades ne pouvant que mal réaliser une péritonite perforative purulente n'extérioriseraient ainsi qu'un tableau clinique trompeur, avec absence de signes fonctionnels et généraux.

- Aspects anatomiques

Nos deux observations illustrent deux cas différents, en effet dans l'observation n°1 il s'agit d'une perforation d'estomac normal ; l'observation n°2 concerne une paroi gastrique au sein de laquelle des éléments tumoraux ont été retrouvés.

Nous envisagerons donc le problème des perforations des estomacs tumoraux et celui des perforations des estomacs sains.

Les perforations des estomacs tumoraux

Les éléments du problème nous sont fournis par l'observation n°2, et l'on doit envisager sur le plan anatomique trois facteurs qui peuvent contribuer à engendrer une perforation :

- la présence de cellules cancéreuses
- le rôle des corticoïdes
- le rôle du cyclophosphamide

La présence de cellules cancéreuses :
perforations des tumeurs gastriques

Un estomac porteur de lésion néoplasique et par ce seul fait, est-il susceptible de se perforer ? La réponse est affirmative puisque ces perforations sont connues depuis longtemps (LAENNEC 1824). De nombreux cas ont été publiés : DUFFIN 1869 ; BRINTON, HARDY 1881, MESMARD 1887. Il serait fastidieux d'établir une liste de tous les cas connus, signalons simplement les 120 cas de perforations de tumeurs gastriques en péritoine libre publié par BELLAVIA.

Ces perforations sont relativement rares, SOUPAULT & BUCAILLE estiment à 2,5 p.cent la fréquence des perforations cancéreuses par rapport aux perforations ulcéreuses. RUDLER en 1944 insiste sur la rareté de telles perforations. Cependant certains auteurs estiment à 16 p.cent le chiffre des perforations des cancers gastriques. Au niveau de l'intestin grêle ce sont surtout les sarcomes qui évoluent vers la perforation. Au niveau de l'estomac ce sont surtout les épithélioma, et parmi ceux-ci il faut accorder une part prépondérante aux cancers érosifs. (GUTMANN & Yvan BERTRAND) et aux ulcéro-cancers. La forme circulaire de la perforation a fait évoquer à AIRD LAN deux types d'ulcéro-cancers : ceux avec acidité gastrique élevée, et ceux avec acidité gastrique faible : d'où le rôle de l'hypersécrétion chlorhydropeptique qui peut jouer dans la genèse de ces perforations.

Parmi les facteurs pouvant intervenir comme cause déclenchante de la perforation

on ne peut que retenir l'évolutivité du cancer, les autres facteurs (traumatisme; gastroscopie, repas copieux) ne jouent qu'un rôle infime.

Ces notions étant rappelées, notre observation n°2 peut-elle être considérée comme une perforation classique d'estomac néoplasique ? Nous avons retrouvé sur la préparation histo-pathologique la présence de cellules cancéreuses dérivées du tissu conjonctif et évoquant donc un sarcome, mais il ne s'agit que de cellules isolées, sans tumeur macroscopiquement individualisée. On peut donc refuser l'hypothèse d'une perforation tumorale classique.

Aspects anatomiques et rôle des corticoïdes

Ici encore c'est l'observation n°2 (malade ayant reçu des corticoïdes) qui servira de prétexte à ce paragraphe.

Les perforations digestives des traitements cortisoniques sont actuellement bien connues. Tout le mérite revient aux gastroentérologues français d'avoir réuni des documents anatomiques. On peut citer les travaux de LAMBLING & BONFILS, les constatations de DEBRAY, les publications de COMTE et Coll. Les lésions digestives secondaires aux traitements cortisoniques sont habituellement décrites sous le terme d'ulcérations, en fait il existe à côté des ulcérations proprement dites, des ulcères vrais ; ils sont représentés en règle générale par des pertes de substance taillées à l'emporte pièce, sans réaction inflammatoire, sans sclérose. Le mécanisme même de ces lésions reste assez

obscur, plusieurs facteurs interférant dans la genèse des ulcères cortisoniques : hyper-sécrétion chlorhydropeptique, facteur de trophicité pariétale ; facteur anti-inflammatoire.

Les lésions et l'aspect anatomique de l'observation n°2 correspondent-elles à une action cortisonique ? Nous ne pouvons prendre partie ; tout au plus peut-on noter la présence d'éléments conjonctifs et inflammatoires ce qui n'est pas la règle dans les ulcères cortisoniques. D'autre part les lésions que nous avons rencontrées dans cette observation sont comparables aux lésions de l'observation n°1 dans laquelle le malade n'avait reçu aucun traitement cortisonique.

En définitive nous posons la question de savoir si nos deux cas de perforation ne peuvent pas être ramenés à l'action du cyclophosphamide ?

ROLE DU CYCLOPHOSPHAMIDE :

- Cyclophosphamide, tumeurs gastriques, perforation :

Si nous admettons que le cas de notre observation n°2 puisse être considéré comme une tumeur gastrique (présence de cellules tumorales) peut-on dans ce cas rapporter la perforation à l'action du cyclophosphamide ? Parmi les références que nous avons colligées, au sujet du cyclophosphamide il ne nous a pas été donné de retrouver des textes faisant état de ces constatations. Pourtant les perforations des tumeurs digestives par

les dérivés des moutardes à l'azote sont connues. Nous évoquons ici une des trois observations de MM. JOYEUX, COURTY, BERTRAND où ces auteurs ont constaté une fistulisation à la peau d'une tumeur du grêle traitée par de fortes doses d'ypérite nitré et s'accompagnant d'une fonte importante de la tumeur. Il est permis de se demander si une cytolyse aussi accélérée permettant une fonte rapide de la tumeur n'est pas responsable de la fistulisation à la peau.

En résumé il est possible que les cariolytiques soient responsables de certaines perforations de lésions digestives cancéreuses. Nous venons d'évoquer un cas secondaire à l'administration d'ypérite nitré, nous connaissons d'autre part l'analogie qui existe entre l'ypérite et le cyclophosphamide.

CYCLOPHOSPHAMIDE, ESTOMAC NORMAL, PERFORATION

C'est ici le cas de l'observation n°1. Le cyclophosphamide peut-il léser une paroi digestive saine ? On peut répondre par l'affirmative. En effet parmi les actions nocives des dérivés de l'ypérite nitré et à côté des effets hématologiques, l'action sur le tractus digestif est bien connue.

En 1919 LYNCH & SMITH constatent l'apparition de zones de nécrose sur les épithéliums digestifs. Ces lésions sont d'autre part représentées par une tuméfaction nucléaire des cellules épithéliales et par des hémorragies muqueuses. Les zones de nécrose peuvent se perforer. Ces constatations ont été confirmées par KRUMBHAAR, PAPPENHEIMER et affirmées par de nombreux auteurs anglo-saxons.

Notre observation n°1 correspond-t-elle aux critères fournis par ces auteurs ?

Nous ne connaissons pas de telles lésions secondaires à l'administration d'Endoxan, mais ici encore, nous référant à l'analogie d'action des produits nous considérons les lésions rencontrées dans nos observations comme en rapport avec l'administration de cette drogue. En effet dans nos deux observations nous retrouvons les éléments anatomiques suivants : une nécrose totale allant de la muqueuse à la sous séreuse ; une tuméfaction de certains éléments cellulaires. Ces lésions correspondent à celles décrites pour l'ypérite nitré. Il semble bien, de ce fait, que l'on puisse retenir l'Endoxan comme responsable et générateur des lésions de nos deux observations. Une objection est cependant possible, car le cyclophosphamide libère son principe actif grâce aux phosphamidas produites par le tissu cancéreux.

En fait les expériences conduites in vitro, montrent qu'il existe une libération, certes très faible, du principe actif qui peut expliquer les accidents secondaires tant hématologiques que digestifs et d'une façon plus générale encore toutes les actions s'exerçant sur des tissus à développement rapide.

ETUDE SYNTHETIQUE

-:-

A propos de deux observations de perforations gastriques au cours de traitement par le cyclophosphamide nous avons réalisé une étude critique de ces cas cliniques.

Nous avons éliminé la perforation d'une tumeur gastrique préexistante car il n'y avait sur la préparation que quelques éléments tumoraux isolés pouvant correspondre à des modifications cellulaires secondaires aux différentes thérapeutiques, d'autre part la similitude des deux cas cliniques nous fait plutôt envisager l'action commune du cyclophosphamide.

Le caractère de la perforation nous fait également éliminer une lésion de type cortisonique : présence de cellules inflammatoires et de tissu conjonctif. Après l'étude critique de ces perforations et puisque nous retenons le rôle du cyclophosphamide, quels sont donc en résumé les aspects de ces perforations ?

Sur le plan étiologique nous retenons le rôle de l'Endoxan. La fréquence des complications digestives après traitement est faible, surtout par rapport aux autres complications. En nous référant à la statistique du Centre Anticancéreux de Montpellier

nous comptons :

- Incidents digestifs mineurs	60 p.cent
- Leucopénie	45 p.cent
- Chute de cheveux	20 p.cent

Pour les complications digestives majeures (perforations) nous ne les avons rencontrées que deux fois sur 41 malades soit dans 4,58 p.cent des cas. Certes ces chiffres n'ont qu'une valeur provisoire, l'emploi du cyclophosphamide, pour important qu'il soit, est encore trop récent.

Les aspects cliniques ont retenu particulièrement notre attention. Il s'agit de tableau trompeur, de diagnostic souvent difficile et parfois même de découverte systématique. Ces notions nous dictent comme règle de surveiller sur le plan abdominal et péritonéal les malades soumis au traitement par le cyclophosphamide. Il ne s'agit pas d'une surveillance aussi stricte que celle de la formule sanguine, mais la gravité des complications impose néanmoins un examen fréquent de l'abdomen ; ceci doit être d'autant plus souligné que l'endoxan est de plus en plus employé par le médecin praticien donc en dehors des centres hospitaliers.

Rôle et mécanisme d'action du cyclophosphamide

Ce produit nous paraît responsable, en partie tout au moins, des aspects cliniques rencontrés ; nous pensons pouvoir expliquer ce fait par les modifications hématologiques comme nous l'avons signalé plus haut. Quant au mécanisme d'action il semble qu'il faille distinguer deux cas :

- Action sur estomac sain
- Action sur estomac tumoral

L'action sur un estomac sain pose le problème de l'action des moutardes azotées sur le tractus digestif. Il est certain que les formations lymphoïdes intestinales représentent le point d'impact de ces produits. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de cas de perforations après cyclophosphamide mais l'analogie des différentes drogues cariolytiques suffit à évoquer cette hypothèse.

Les dangers de perforation d'estomac tumoraux se trouvent donc doubles : danger digestif conformément à ce que nous avons évoqué plus haut, mais aussi les radicaux actifs étant surtout libérés au contact des phosphamidoestérases tumorales, le danger se trouve accru par la concentration du produit au niveau de la tumeur.

TRAITEMENT

-:-

Quelle conduite thérapeutique adopter chez ces malades particulièrement fragiles ?

- Les moyens de traitement

Aspiration continue : cette solution a l'avantage d'éviter une intervention chirurgicale à ces malades affaiblis. Elle requiert la mise en perfusion systématique afin d'éviter des désordres hydro-électrolytiques majeurs ; il est souhaitable de réserver cette méthode aux perforations survenant sur estomac vide, c'est-à-dire loin des repas. Malgré sa simplicité, malgré les bons résultats rapportés par certains auteurs à la suite de TAYLOR, cette technique nous paraît peu valable car nous avons vu la taille importante de la perforation, et l'absence de tendance au cloisonnement ; qui plus est le caractère souvent trompeur de ces perforations, fait qu'elles peuvent n'être reconnues qu'à l'intervention ; la laparotomie exploratrice permettant alors le diagnostic.

Suture de la perforation : C'est un geste simple que l'on associe souvent à une épiploplastie. L'intervention est avantageusement complétée par l'aspiration continue.

Résections et dérivations : Les dériva-tions type gastro-entérostomies ne sont qu'un appoint à la suture quand celle-ci a tendance à sténoser. Les résections seraient le geste idéal ; mais sans qu'elles soient très complexes, elles réclament un temps plus long qu'une simple suture.

Comment choisir ? Les indications sont fonctions de l'état général et de l'état local. En effet, si l'état général est extrêmement déficient, si l'estomac est le siège d'une volumineuse tumeur, connue avant la complication, et manifestement inextirpable par un geste chirurgical simple, il semble dans ces cas que l'on puisse recourir à l'aspiration continue. Dans tous les autres cas il faut s'adresser à la laparotomie qui découvre la perforation. Deux cas peuvent alors se présenter : estomac sain, estomac tumoral. Sur un estomac tumoral, et si la tumeur est facilement enlevable, on peut tenter une résection. Sur un estomac sain nous pensons que la simple suture est capable de donner de bons résultats.

A choisir nous pencherions donc plutôt pour l'intervention avec suture qui n'est pas un geste très choquant, intervention qui en plus a le mérite de vérifier les lésions et de permettre dans des cas certes privilégiés une exérèse qui pour n'être que palliative pourrait donner un certain confort à ces malades dans leur courte survie.

Dans nos observations deux sutures avec épiplooplastie furent réalisées ; dans les deux cas, les suites abdominales furent simples, mais les malades moururent cependant vers le 7^e jour. Au contrôle nécropsique de

l'un d'eux la suture était correcte, sans aucune fuite. Les suites fâcheuses doivent être mises plutôt sur le compte de la cachexie cancéreuse terminale.

CONCLUSIONS

-:-

Nous avons voulu dans ce travail rapporter très simplement deux cas de perforation gastrique sous traitement par l'ENDOXAN. Pour ces deux cas, nous avons réalisé une étude critique des différents facteurs qui auraient pu jouer un rôle dans le mécanisme de la perforation. Nous avons retenu le rôle de l'endoxan.

Il s'agit à notre connaissance tout au moins de complications rares que nous n'avons jamais rencontrées dans la littérature. Nous insistons sur le caractère clinique de ces perforations ainsi que sur le mécanisme d'action du cyclophosphamide qui demeure encore assez mystérieux.

Ces notions ne sont que provisoires et mériteront d'être revues à la lumière d'observations plus nombreuses.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : LORTAT-JACOB

Vu :
Le Doyen :
Signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : JEAN ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

AIRD LAN

Perforations des carcinomes gastriques dans la cavité péritonéale.

British Journal of Surgery 1935.

Vol. 22, n°87 - 545-554.

BONFILS et Coll.

Mécanisme des accidents gastro-duodénaux provoqués par les traitements corticoïdes.

Semaine des Hôpitaux (Pathologie et Biologie) 1958, p.133.

BOUDIN et Coll.

Dermatose ichtyosiforme et Hodgkin intestinal. Perforation sous cortisone.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1955, p.550.

BURKERT

Endoxan Asta

65e Congrès de la Société Allemande de Médecine. Wiesbaden 6 à 9 avril 1959.

CACHIN, PERGOLA et Coll.

Delta Cortisone et ulcérations gastriques.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris février 1957, p.100.

COMTE et Coll.

Escarres gastro-duodénales multiples
chez deux malades traités par la
delta-cortisone.

Arch. Mal. App. Digestif 1957, t.46,
p.182.

DEBRAY et Coll.

Ulcères gastro-duodénaux au cours de
la corticothérapie.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
1957, n°25 et 26.

DELMON

La chimiothérapie des cancers et le
cyclophosphamide.

Presse Médicale 1960, n°36, p.1378-1379.

DUBOIS, FERRIERE, KALACI et RUDHARDT

A propos d'un nouveau antimétabolique :
L'Endoxan.

Médecine et Hygiène 1960, 472,
p. 572-573.

JOYEUX, COURTY, L. BERTRAND

Lymphosarcomes ilio-mésentériques.

Semaine des Hôpitaux 1951, n°24,
p. 1008-1011.

JUSTIN-BESANCON, LAMOTTE-BARILLON et
POLONOWSKI

Semaine des Hôpitaux 1948, n°24,
p. 1511-32

LAMARQUE, ROMIEU et Coll.

Premiers essais cliniques d'une nou-
velle moutarde azotée : le cyclophos-
phamide.

Semaine des Hôpitaux (Semaine théra-
peutique) 1961, n°9, p.839-840

LAMBLING, COMTE, BONFILS et Coll.

Lésions gastriques provoquées par les
dérivés cortisoniques. Etude humaine
et expérimentale.

Presse Médicale 1957, p. 1695.

LEMKE, H. SLAAGE et RUMPHORST

Traitements des cancers gynécologiques
par la médication cytostatique, dite
Endoxan Asta

Der. Landarzt, 20 juillet 1959,
n°20, p.724-728.

MAGENDIE, DESPRUNIEE et LASALLE

Chimiothérapie anticancéreuse et
cyclophosphamide.

Journal de Médecine de Bordeaux et
du Sud-Ouest. 1961, n°12, p.1575-1583.

MOUCHET et MARQUAND

A propos de deux perforations en
péritoine libre de néoplasmes gas-
triques.

Arch. Malad. Appareil. Digestif
1953, T.42, p.634-45.

OLMER et CASANOVA

Expérimentation clinique du cyclo-
phosphamide dans le traitement des
affections malignes.

Thérapie 1961, XVI, 755-759.

PATEL

Cancer de l'estomac perforé : gas-
trectomie.

Lyon Chirurgical 1933, T.30,
p. 444-45.

PLAUCHU et Coll.

Le cyclophosphamide dans le traitement
du cancer.

Lyon Médical 1962 - n°2.

PLANCHU et BUSSY

Les dérivés azotés de l'ypérite en
thérapeutique.

Journal de Médecine de Lyon 1954 -
35. 297-317.

ROMIEU et Coll.

Essais du cyclophosphamide (Endoxan)
sur les tumeurs malignes.

Ile Symp. Inter. de Chimiothérapie.
Naples 14-17 sept. 1961

SENEQUE et Coll.

Perforations cancéreuses de l'estomac.

Semaine des Hôpitaux, An. Chir.

18 février 1953.

SOUPAULT et BUCAILLE

Notes sur le traitement des perfora-
tions cancéreuses de l'estomac par
l'aspiration gastrique continue.

Arch. Mal. App. Digestif 1951, t.40,
n°5.

TERRASSE et MARCHEIX

Résultats cliniques obtenus par l'em-
ploi d'un ester phosphamidique de
moutarde azotée : l'Endoxan Asta.

Gazette Médicale de France 1961, n°18.

TRUHAUT et BOIRON

Rapport sur les essais de traitement
des cancers humains par le N-N bis
(chlorethyl)-diamide de l'ester N'O

Prophylène-Phosphorique.
Synthèse des assises départementales de Médecine.
L'Expansion Edicteur 20ème année n° 1 - 1962

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-